

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mastectomia profilática: determinantes no processo de decisão

Inês Allen Reinas Martinho

M

2018



Mastectomia profilática: determinantes no processo de decisão

Estudante:

Inês Allen Reinas Martinho

inesallenmartinho@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Dra. Susana Maria Correia Marta Moutinho

Professora Assistente Convidada de Ginecologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Assistente de Ginecologia/Obstetrícia no Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto

Maio de 2018

Assinatura do Estudante

Inêz Antinho

Assinatura do Orientador

Susana Maria Cruz Paul.

Maio de 2018

AGRADECIMENTOS

À Dra. Susana Marta, pela partilha de conhecimento, disponibilidade e paciência que sempre demonstrou.

RESUMO

O cancro da mama é o cancro mais comum e a segunda causa de morte por cancro no sexo feminino. Apesar da diminuição nas taxas de mortalidade, a incidência continua a aumentar. Uma em cada oito mulheres irá desenvolver cancro da mama durante a vida. Estes dados destacam a importância de existirem estratégias de prevenção eficazes. Existem várias estratégias de redução do risco disponíveis, entre elas, a mastectomia profilática, quer seja bilateral, ou contralateral em mulheres com cancro da mama. A presente revisão visa abordar a problemática da prevenção do cancro da mama, discutindo a mastectomia como medida profilática e avaliando os dados atuais e os fatores que influenciam o processo de tomada de decisão.

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed com a utilização de diferentes combinações com as palavras chave “mastectomia profilática”, “cancro da mama”, “avaliação do risco”, “redução do risco”, “prevenção”, “processo de decisão”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, na língua inglesa e outros artigos de anos anteriores a partir de referências cruzadas.

Vários fatores de risco contribuem para o desenvolvimento de cancro da mama, e vários modelos estatísticos têm sido desenvolvidos na tentativa de facilitar uma estimativa individual do risco. A mastectomia profilática bilateral reduz o risco de cancro da mama em aproximadamente 90%. Apesar de alguns estudos referirem uma diminuição na mortalidade específica por cancro da mama em mulheres de alto risco, outros não relatam qualquer benefício na mortalidade específica ou global. Em relação à mastectomia profilática contralateral, foi demonstrado que reduz o risco de cancro da mama em cerca de 95%. No entanto, na maioria dos casos o risco de metástases é maior que o risco de cancro da mama contralateral. Não parece estar associada a vantagem na sobrevivência, exceto em mulheres de alto risco, saudáveis e com bom prognóstico do cancro índice, nas quais poderá existir algum potencial benefício. A maioria das doentes encontra-se satisfeita com a sua decisão e com níveis de angústia menores. No entanto, a cirurgia redutora de risco pode ter impacto negativo na imagem corporal, autoestima e sexualidade e complicações cirúrgicas ocorrem frequentemente.

O processo de decisão deve ser partilhado pelo médico e doente que está a considerar a mastectomia profilática. Deve ser fornecida uma estimativa de risco individual e incluída uma discussão completa sobre o impacto na redução do risco e na sobrevivência, complicações, aspetos psicossociais, da qualidade de vida e estratégias alternativas. A

decisão deve ser individualizada e as expectativas, objetivos e preferências dos doentes devem ser também considerados.

Palavras-chave: Mastectomia Profilática; Cancro da Mama; Avaliação do Risco; Redução do Risco, Processo de Decisão.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common and the second leading cause of cancer death in females. Despite the decline in mortality rates, the incidence continues to increase. One in eight women will develop breast cancer during lifetime. These data highlight the importance of creating effective prevention strategies. There are several risk reduction strategies available, including prophylactic mastectomy, whether bilateral or contralateral in women with breast cancer. This review aims to address the issue of breast cancer prevention, discussing mastectomy as a prophylactic measure and evaluating the current data and factors that influence the decision-making process.

The research was carried out in the PubMed database using different combinations with the keywords "prophylactic mastectomy", "breast cancer", "risk assessment", "risk reduction", "prevention", "decision-making". Were included articles published in the last ten years, in English and also other articles of previous years from cross references.

Several risk factors contribute to the development of breast cancer and several statistical models have been created in attempt to facilitate an individual risk estimation. Bilateral prophylactic mastectomy reduces the risk of breast cancer by approximately 90%. Although some studies report a benefit in cancer-specific mortality in high-risk women, others do not report any benefit in cancer-specific or all cause mortality. Regarding contralateral prophylactic mastectomy, it has been shown to reduce the risk of breast cancer by 95%. However, for many women the risk of metastases is greater than the risk of contralateral breast cancer. It does not appear to be associated with survival advantage, except in high-risk and healthy women with a good index cancer prognosis, where there may be some potential benefit. Most patients are satisfied with their decision and present with lower levels of distress. However, risk-reducing surgery can have a negative impact on body image, self-esteem, and sexuality and surgical complications frequently occur.

The decision-making process should be shared by the physician and patient who is considering a prophylactic mastectomy. An individual risk estimate should be provided and a full discussion of impact on risk reduction and survival, complications, psychosocial aspects, quality of life and alternative strategies should be included. The decision should be individualized and the expectations, goals and preferences of patients should also be considered.

Keywords: Prophylactic mastectomy; Breast Cancer, Risk Assessment; Risk Reduction; Decision-making.

LISTA DE ABREVIATURAS

CAM – Complexo aureolo-mamilar

CBC – Cancro da mama contralateral

EUA – Estados Unidos da América

MBP – Mastectomia bilateral profilática

MCP – Mastectomia contralateral profilática

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

RE – Recetor estrogénio

RM – Ressonância magnética

SEER – The Surveillance, Epidemiology, and End Results

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
INTRODUÇÃO	1
METODOLOGIA	2
AVALIAÇÃO DO RISCO.....	3
Fatores de risco	3
Fatores de risco genéticos/familiares	3
Outros fatores de risco	4
Risco de cancro da mama contralateral.....	6
Ferramentas para cálculo do risco	7
IMPACTO NA REDUÇÃO DO RISCO E SOBREVIVÊNCIA.....	9
Mastectomia bilateral profilática	9
Mastectomia contralateral profilática	10
SATISFAÇÃO E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA, IMAGEM CORPORAL E SEXUALIDADE.....	12
COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA.....	14
ALTERNATIVAS À MASTECTOMIA PROFILÁTICA.....	15
CONCLUSÃO	18
BIBLIOGRAFIA	20

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é o cancro mais comum, correspondendo a 25% de todos os casos de cancro, e a segunda causa de morte por cancro no sexo feminino.¹ Constitui um importante problema de saúde pública, pois apesar da diminuição nas taxas de mortalidade, a incidência continua a aumentar. Este aumento tem sido atribuído a mudanças nos padrões alimentares e reprodutivos, envelhecimento da população e métodos de rastreio mais sensíveis. O risco de uma mulher desenvolver cancro da mama durante a vida é de aproximadamente 12% (1 em cada 8).² Estes dados destacam a importância de existirem estratégias de prevenção eficazes. Uma avaliação precisa do risco deve ser feita para identificar as mulheres que irão beneficiar dessas estratégias. Vários fatores conhecidos contribuem para o risco de cancro da mama, tanto genéticos como não genéticos. No entanto, nem sempre é fácil determinar o risco de cancro da mama, dificultando a seleção das doentes. Na tentativa de facilitar a avaliação do risco foram desenvolvidos vários modelos estatísticos.

Existem várias estratégias de redução do risco disponíveis, entre elas, a mastectomia profilática, quer seja bilateral, ou contralateral, em mulheres com cancro da mama. Tem-se observado uma tendência paradoxal nas últimas duas décadas: um aumento nas taxas de mastectomia profilática contralateral, enquanto ocorre uma diminuição do risco de cancro da mama contralateral (CMC) devido ao uso de terapêuticas adjuvantes.³ Dados do registo The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) indicam que, durante o período de 1993-2003, a taxa de mastectomia profilática contralateral (MCP) em doentes com cancro da mama invasivo unilateral aumentou 150%.⁴ Possíveis razões para essa tendência são a maior disponibilidade de testes genéticos, melhoria nas técnicas de reconstrução e aumento da consciencialização das doentes.⁵ No entanto, tendências similares não parecem observar-se na Europa⁶, nem nas taxas de mastectomia profilática bilateral (MPB).⁷ Apesar da eficácia na redução do risco de cancro da mama, o impacto da mastectomia profilática na sobrevivência não é consensual, devido à falta de estudos randomizados.

A presente revisão visa abordar a problemática da prevenção do cancro da mama, discutindo a mastectomia como medida profilática e avaliando os dados atuais e os fatores que influenciam a tomada de decisão, tais como, cálculo do risco individual, impacto clínico na redução do risco e sobrevivência, efeitos psicossociais, complicações da cirurgia e possíveis estratégias alternativas.

METODOLOGIA

Para a elaboração da presente revisão foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados PubMed, na qual foram utilizadas diferentes combinações com as seguintes palavras-chave: "*prophylactic mastectomy*", "*breast cancer*", "*risk assessment*", "*risk reduction*", "*prevention*", "*decision-making*". Foram também consultadas *guidelines* internacionais através de plataformas eletrónicas de diferentes sociedades.

A seleção ocorreu entre Setembro e Dezembro de 2017 e foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos, publicados nos últimos dez anos, com idioma em inglês. Após leitura e análise crítica dos resumos e conclusões, foram considerados os artigos cujo conteúdo se revelou ser pertinente para os tópicos abordados nesta revisão.

Numa fase posterior, foram também incluídas referências cruzadas de artigos de anos anteriores a 2007, que se consideraram ser relevantes e quando a informação sobre o assunto foi escassa na bibliografia recente, nomeadamente no tópico avaliação do risco.

AVALIAÇÃO DO RISCO

Dada a complexidade inerente ao processo de decisão de mastectomia profilática, este poderá ser facilitado pelo fornecimento de uma estimativa precisa do risco futuro individual de cancro da mama. A avaliação e estratificação do risco é essencial para identificar mulheres com risco aumentado de desenvolver cancro da mama e que podem beneficiar de avaliação adicional e de estratégias de redução do risco. A previsão do risco futuro deve ter em consideração fatores de risco genéticos e não genéticos, incluindo mutações genéticas, alterações patológicas do tecido mamário, radioterapia prévia da parede torácica, densidade mamária e outros fatores. Os principais fatores de risco para cancro da mama são o sexo (mais de 99% dos casos ocorrem em mulheres) e idade avançada. Apesar de muitas características terem sido associadas ao desenvolvimento de cancro da mama, a maioria das mulheres que são diagnosticadas com cancro da mama invasivo, não tem fatores de risco identificáveis, para além dos dois referidos anteriormente. Por este motivo a estimativa do risco individual por vezes pode ser extremamente difícil.⁸

Para avaliar o risco de cancro da mama o mais corretamente possível, todos os fatores de risco conhecidos devem ser avaliados.

FATORES DE RISCO

Fatores de risco genéticos/familiares

Em mulheres sem história pessoal de cancro da mama, o primeiro passo é a avaliação inicial dos fatores genéticos/familiares. Deve ser obtida uma história familiar completa, principalmente em relação a cancro da mama e/ou ovário, com o objetivo de determinar se deve ser realizada uma avaliação do risco adicional e aconselhamento genético.^{9, 10}

Os cancros hereditários correspondem a aproximadamente 5 a 10% dos cancros da mama e são caracterizados por mutações genéticas associadas a uma alta probabilidade de desenvolvimento de cancro, transmissão vertical através da mãe ou do pai e associação com outros tipos de tumores. Apresentam uma transmissão autossómica dominante e aparecem tipicamente em idades mais jovens.¹¹⁻¹³

Existem evidências de que estratégias para reduzir o risco de cancro da mama em portadores de tais mutações são efetivas. Por isso, identificar as pessoas que devem ser

submetidas a testes genéticos é essencial.¹⁴ Esses genes têm sido divididos em genes de alta ou moderada a baixa penetrância.¹³

O síndrome de cancro da mama e ovário hereditário é causado por mutações nos genes BCRA1 e BCRA2.^{15, 16} O risco de cancro da mama ao longo da vida varia entre 65-81% para portadores da mutação BCRA1 e entre 45-85% para portadores da mutação BCRA2.¹⁷⁻¹⁹ Mutações de alta penetrância menos comuns associadas ao cancro da mama como TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) e PTEN (síndrome do tumor hamartoma), estão associadas a um risco ao longo da vida de 50 a 85%.²⁰⁻²³

Genes de penetrância moderada como CHD1 (cancro gástrico difuso hereditário) e STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers), estão associados a um risco de cancro da mama de 35 a 50%²⁴⁻²⁷ e genes de baixa penetrância como CHEK3 e p16 estão associados a um risco de 15 a 35% ao longo da vida.^{28, 29} Numerosos genes adicionais têm sido associados a uma predisposição ou suspeita de predisposição para cancro da mama ou ovário. No entanto, os dados são limitados quanto à penetrância específica dos genes e ao papel que têm no desenvolvimento do cancro da mama.³⁰

Os cancros familiares podem partilhar algumas, mas não todas, as características dos cancros hereditários. Apesar de ocorrerem com mais frequência numa determinada família do que na população geral, não se associam a padrões de hereditariedade ou idade de início precoce, como os cancros hereditários. Podem estar associados a casos esporádicos dentro das famílias, a variações genéticas em genes de baixa penetrância, a fatores ambientais partilhados ou a uma combinação destes fatores.³¹⁻³⁴

Em mulheres com história familiar e sem mutação genética conhecida, o risco aumenta com o número de familiares afetados, o grau de parentesco e a idade de diagnóstico dos familiares. Quanto mais jovem a idade de diagnóstico do familiar de primeiro ou segundo grau, mais provável é que um componente genético esteja presente.³⁵⁻³⁷

Outros fatores de risco

Para mulheres sem fatores de risco genéticos/familiares, outros fatores de risco devem ser pesquisados.

Certos fatores reprodutivos e hormonais influenciam o risco de cancro da mama. A exposição prolongada a estrogénios endógenos resultantes da nuliparidade e intervalos

longos entre menarca e idade da primeira gravidez (menarca precoce ou idade tardia do primeiro nascimento) estão associados a um risco aumentado de cancro da mama.^{38, 39} Os dados mais recentes do Million Women Study mostraram que o uso de terapêutica hormonal de substituição foi associado a um aumento de 5% ao ano no risco de cancro da mama, mas apenas durante o seu uso; o risco voltou ao valor basal no espaço de um ano após interrupção do tratamento.⁴⁰ A terapêutica hormonal combinada a longo prazo (> 5 anos) após a menopausa está associada a um aumento estatisticamente significativo do risco.⁴⁰ No entanto, tempos mais curtos de tratamento também podem estar associados a um risco aumentado de cancro da mama para mulheres com história familiar.⁴¹ O risco de cancro da mama parece diferir entre mulheres pós-menopausa que usam terapêutica hormonal combinada e aquelas que usam estrogénios isolados. Num estudo randomizado controlado, as mulheres pós-menopausa que tomavam estrogénios e progesterona tiveram risco mais alto de cancro da mama durante a intervenção e pós intervenção precoce. Nas mulheres pós-menopausa que tinham feito histerectomia e foram randomizadas para receber estrogénios isolados ou placebo, o risco de cancro da mama não aumentou.⁴²

As alterações proliferativas do tecido mamário também são usadas para estimar o risco futuro de malignidade invasiva. Por exemplo, a neoplasia intraepitelial lobular é uma condição que está associada a um aumento de 10 vezes no risco relativo de cancro da mama. A presença de hiperplasia ductal ou lobular atípica está associada a um aumento de 4 a 5 vezes no risco de cancro da mama em comparação com o parênquima mamário normal. A hiperplasia proliferativa, sem atipia, está associada à duplicação do risco.⁴³ Lesões não proliferativas, incluindo fibroadenomas e cistos, não foram associadas a um risco aumentado de cancro da mama.⁴⁴ Numa análise retrospectiva de uma coorte de 2938 doentes em Boston, mulheres com atipia na amostra de biópsia de mama tinham um risco de 5 a 11% de malignidade em 5 anos; o risco estimado em 10 anos de cancro da mama foi de 17,3% para doentes com hiperplasia ductal atípica, 20,7% para doentes com hiperplasia lobular atípica, 23,7% para doentes com neoplasia intraepitelial lobular.⁴⁵

Mulheres que foram submetidas a radioterapia da parede torácica, durante a adolescência ou idade adulta (mais frequentemente para tratamento de linfoma de Hodgkin), têm um risco muito mais elevado de cancro da mama do que a população geral. Este risco pode ser semelhante ao de portadoras de mutação BCRA.⁴⁶ Resultados de um estudo caso-controle de mulheres tratadas em uma idade jovem (30 anos ou menos) para linfoma de Hodgkin com irradiação torácica indicaram que o risco estimado, cumulativo e absoluto de cancro da mama aos 55 anos de idade, foi de 29% para uma mulher tratada aos 25 anos de idade com 40 Gy de radiação e sem agentes alquilantes.⁴⁷

A densidade do tecido mamário é cada vez mais reconhecida como um fator de risco importante para cancro da mama. Mulheres com densidade mamográfica que cobre mais de 75% da mama têm um risco 4 a 6 vezes maior de cancro da mama em comparação com mulheres com densidade mamária mamográfica inferior a 10%.⁴⁸⁻⁵¹ Um grande estudo de coorte de casos de mulheres com 35 anos ou mais, sem história de cancro da mama que foram submetidas a rastreio mamográfico, no início e 6 anos depois em média, sugere que alterações longitudinais na densidade da mama estão associadas a alterações no risco de cancro da mama.⁵¹

Existem outros fatores de risco adicionais, modificáveis e não modificáveis, associados ao desenvolvimento de cancro da mama. No entanto, apresentam apenas um pequeno aumento no risco relativo e são melhor considerados em associação entre si para determinar um risco absoluto de cancro da mama. Vários estudos estabeleceram a associação entre IMC alto e aumento do risco de cancro da mama em mulheres pós-menopausa.^{52, 53} Esse aumento no risco tem sido atribuído ao aumento dos níveis de estrogénio endógeno circulante no tecido adiposo.^{54, 55} Fatores do estilo de vida como consumo de álcool e tabagismo também contribuem para o risco.⁵⁶ No entanto, é improvável que esses últimos fatores de risco modificáveis influenciem a tomada de decisão em relação à cirurgia de redução de risco, na ausência dos fatores de risco genéticos ou patológicos mais importantes.

RISCO DE CANCRO DA MAMA CONTRALATERAL

Em estudos anteriores, foi demonstrado que o risco de desenvolvimento de cancro da mama contralateral, em mulheres com história de cancro da mama, é 3 a 5 vezes superior ao da população geral, com uma taxa de incidência estimada em 0,5 a 0,75% por ano.⁵⁷⁻⁵⁹ Enquanto o risco anual é constante, o risco cumulativo aumenta com o seguimento. Por isso, a ocorrência de CMC é clinicamente mais significativa em mulheres que sobrevivam mais tempo.

Num estudo com 369.169 mulheres com cancro da mama unilateral, verificou-se que as taxas de cancro da mama contralateral começaram a diminuir a uma taxa de 3% ao ano a partir de 1985, traduzindo a ampla adoção de terapêuticas sistémicas adjuvantes no tratamento do cancro da mama sem metastização axilar.³ Dados de acompanhamentos mais recentes, indicam que o risco atual de desenvolver um cancro da mama contralateral provavelmente é menor, com taxas de 0,2 a 0,5% ao ano para doentes submetidas a terapêuticas adjuvantes.⁶⁰

Para a maioria das mulheres com cancro da mama, o risco de cancro da mama contralateral é menor do que a recorrência do cancro índice ou de metástases sistêmicas do cancro conhecido.⁶¹

Estes resultados não se aplicam aos portadores da mutação do gene BRCA com cancro da mama unilateral que têm um risco aumentado, cumulativo de 10 anos de CMC de aproximadamente 30% a 40%.⁶²

Fatores clínicos e patológicos associados a um risco aumentado de desenvolvimento de cancro da mama contralateral são idade jovem no diagnóstico do cancro da mama primário, história familiar, histologia lobular, gânglios linfáticos positivos, tamanho da neoplasia, status de recetor de estrogénio negativo/HER2 positivo ou triplo negativo, radioterapia da parede torácica prévia.⁶³⁻⁶⁷

FERRAMENTAS PARA CÁLCULO DO RISCO

Mulheres com um risco potencialmente aumentado de cancro da mama com base na história inicial devem ter mais avaliações de risco. Nas duas últimas décadas, vários modelos estatísticos foram criados e validados, para avaliar o risco de cancro da mama tanto em populações como em indivíduos. Os modelos baseiam-se em combinações de fatores de risco e fornecem uma estimativa do risco de cancro da mama num período específico e/ou durante a vida. É essencial para os clínicos que uma ferramenta de avaliação do risco tenha capacidade de fornecer uma estimativa objetiva, quantitativa e individual do risco, de modo a que possam ser oferecidas medidas preventivas apropriadas e personalizadas. Todas essas ferramentas têm limitações importantes, a principal é a sua dependência de fatores de risco conhecidos, quando os dados demonstram que até 60% do cancro da mama pode surgir na ausência de quaisquer fatores de risco identificados. Além disso, atualmente, muitos dos fatores de risco conhecidos que não estão relacionados com a história familiar não são incluídos. Em particular, a densidade mamográfica, um fator de risco importante, não está incluída em nenhum modelo principal, exceto numa adaptação do modelo de Gail. As ferramentas de avaliação do risco podem ser divididas em diferentes categorias com base nos fatores de risco que incorporam e o tipo de informação que fornecem. Em geral, os modelos podem ser divididos em três categorias: aqueles que estimam o risco de desenvolver cancro da mama, aqueles que estimam o risco de ser portador de uma mutação genética de alto risco, especificamente nos genes BRCA1 e BRCA2, e aqueles que estimam ambos. Alguns modelos foram desenvolvidos com base em fatores hormonais e ambientais que

influenciam o risco de cancro da mama, enquanto outros dependem mais da história familiar. À medida que o conhecimento e a compreensão dos vários fatores de risco aumentaram, os modelos foram atualizados para incorporar informações adicionais, como dados histológicos e/ou radiográficos, com o objetivo de melhorar a precisão. Modelos estabelecidos também foram testados e modificados dentro de várias populações raciais e étnicas, de maneira a melhorar a sua generalização.

As ferramentas que calculam o risco de desenvolver cancro da mama ao longo de um determinado período de tempo, mais conhecidas e utilizadas atualmente, incluem o modelo Gail, Claus, BCRAPRO, BOADICEA e Tyrer Cuzick.

O modelo Gail é o modelo mais amplamente utilizado e validado para a avaliação geral do risco de cancro da mama. Destina-se a mulheres com mais de 35 anos. O modelo de Gail modificado foi desenvolvido a partir do modelo original de Gail e inclui fatores de risco como idade, raça, idade da menarca, idade do primeiro nascimento vivo ou nuliparidade, número de familiares de primeiro grau com cancro da mama, número de biópsias da mama prévias e a sua histologia, para produzir estimativas de risco futuro de cancro da mama.⁶⁸⁻⁷² O modelo prevê a probabilidade de uma mulher ter um diagnóstico de cancro da mama nos próximos 5 anos e ao longo da vida. Este modelo não inclui a idade de início de cancro da mama nos familiares, história familiar paterna ou história familiar de cancro do ovário. É adequado para mulheres > 35 anos de idade sem história de carcinoma ductal in situ ou neoplasia intraepitelial lobular, sem história prévia de radiação da parede da parede torácica e sem uma forte história familiar de cancro da mama/ovário sugestivo de predisposição genética.⁷³ O modelo de avaliação do risco do cancro da mama foi atualizado para fornecer estimativas ajustadas para as mulheres afro-americanas e as mulheres asiáticas e das ilhas do Pacífico.^{74, 75}

O modelo de Claus incide no risco hereditário de cancro da mama, tendo sido desenvolvido antes da identificação das mutações genéticas.⁷⁶ Inicialmente, o modelo original só incluía dados sobre a história familiar de cancro da mama, posteriormente foi atualizado para incorporar também a história familiar de cancro do ovário.⁷⁷ No que respeita à história familiar, esta é mais detalhada do que a utilizada no modelo de Gail, englobando familiares de segundo grau, idade de diagnóstico dos cancros e história familiar paterna. No entanto, ao contrário do modelo Gail, a ferramenta de Claus só utiliza a história familiar para estimar o risco de cancro da mama, não incluindo outros fatores de risco.

Desde a identificação das mutações genéticas, foram criados modelos que apenas preveem risco de ser portador dessas mutações, como o modelo MYRIAD⁷⁸, enquanto outros modelos, como BRCAPRO⁷⁹, BOADICEA⁸⁰, e Tyrer Cuzick⁸¹, estimam tanto o risco de ser um

portador de mutação como também o risco futuro de cancro da mama. BRCAPRO e BOADICEA concentram-se principalmente no componente hereditário, enquanto o Tyrer Cuzick integra também fatores hormonais e alterações patológicas do tecido mamário, para melhorar a aplicação a populações gerais, e não apenas de alto risco.

IMPACTO NA REDUÇÃO DO RISCO E SOBREVIVÊNCIA

Mastectomia bilateral profilática

A mastectomia profilática bilateral é o método mais eficaz para reduzir o risco de cancro da mama em mulheres de alto risco. Apesar de não existirem estudos randomizados controlados sobre esta questão, vários estudos quer retrospectivos quer prospetivos, confirmaram que a cirurgia profilática reduz o risco de cancro da mama, em aproximadamente 90%, em portadores de mutações BCRA1/2, dependendo do estudo e do tipo de cirurgia realizada.⁸²⁻⁸⁹ Em doentes sem mutações genéticas conhecidas, mas com risco elevado de desenvolver cancro da mama, a redução do risco foi similarmente relatada como sendo aproximadamente 90%.

O maior estudo prospetivo, multicêntrico, de redução do risco de cancro da mama após a MPB incluiu 2.484 mulheres com mutações BRCA1/2 de 22 centros nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa. Domchek et al.⁸² evidenciaram que a mastectomia redutora de risco estava associada a uma diminuição semelhante do risco de cancro da mama em portadores de mutação BRCA1 e BRCA2. Nas 247 mulheres não afetadas que foram submetidas à MPB, nenhum cancro foi diagnosticado no seguimento, em comparação com 6% (98 casos) das mulheres que não realizaram mastectomia.

Dados de 550 mulheres com alto risco de cancro da mama foram colhidos a partir de 10 centros europeus por Evans et al.⁸³; destas, 314 realizaram mastectomias bilaterais profiláticas, com risco ao longo da vida de 25-80%. Nenhum cancro da mama ocorreu nesta coorte de risco após um seguimento médio de 7,5 anos, enquanto seriam esperados mais de 34 casos.

As mastectomias subcutâneas deixam uma quantidade maior de tecido em comparação com uma mastectomia total, aumentando o potencial para desenvolver cancro. No entanto, em estudos atuais de mastectomias poupadoras de pele e poupadoras de complexo aureolo-mamilar (CAM), a incidência de cancro da mama após mastectomia profilática bilateral é baixa.^{86, 89-92} Num estudo em que 150 portadoras de mutação foram submetidas a

mastectomia profilática com preservação do CAM, apenas 1 evento de cancro da mama ocorreu no seguimento do grupo profilático, que não ocorreu no CAM. Isto sugere que a mastectomia poupadora do CAM é oncológicamente segura, o que foi apoiado por outros estudos menores.^{90, 92, 93}

Estudos sobre sobrevivência associada a mastectomia profilática bilateral têm sido realizados. A atualização de 2010 da análise da base de dados Cochrane abrange 39 estudos de vigilância, com um total de 7.384 mulheres que realizaram mastectomia profilática bilateral e conclui que a MBP é eficaz na redução do risco de cancro da mama e da mortalidade específica por cancro da mama, em mulheres de alto risco.⁹⁴

Dois estudos recentes que examinaram o efeito da mastectomia profilática bilateral em portadores de BRCA e sem história de cancro da mama, no que respeita à mortalidade, demonstraram que a MBP não foi significativamente associada à redução da mortalidade por todas as causas.^{88, 89} Heemskerk-Gerritsen et al. concluíram que a mortalidade específica por cancro da mama também não foi significativamente reduzida.⁸⁸

No entanto, até ao momento, a maioria dos estudos tem períodos de seguimento limitados, e não está claro qual o impacto na sobrevivência que ocorrerá após décadas da mastectomia bilateral, apesar de existirem dados crescentes sugerindo um benefício na sobrevivência em mulheres de alto risco, se realizada em idade jovem. Em mulheres de médio ou baixo risco, não há evidência que confira vantagem na sobrevivência.

O conhecimento sobre a eficácia das diferentes estratégias profiláticas é essencial tanto para quem aconselha, como para os portadores da mutação BRCA1/2.

Mastectomia contralateral profilática

Apesar de não existirem estudos randomizados sobre o impacto clínico da MCP na redução do cancro da mama contralateral, vários estudos retrospectivos e prospetivos demonstraram uma redução estatisticamente significativa na sua incidência. Os estudos são limitados por viés de seleção na sua maioria.⁹⁴ Estudos de caso-controlo combinaram mulheres que foram submetidas a MCP com mulheres que não foram submetidas, e que apresentavam diferentes variáveis clínicas e patológicas⁹⁵⁻⁹⁷, outros estudos só incluíram mulheres com mutações BCRA1/2.⁹⁸

No entanto, independentemente destas limitações, há fortes evidências de que a MCP reduz o risco relativo de cancro da mama contralateral em cerca de 95%, dependendo do estudo e do método.^{95, 98,99, 100}

O benefício na sobrevivência específica e global já não é tão claro, e os dados são controversos, complicados pelo facto de não existirem estudos prospetivos sobre o impacto da MCP na sobrevivência global e sobrevivência livre de doença.

Alguns investigadores mostraram um benefício na sobrevivência livre de doença^{95, 96, 101, 102}, enquanto outros mostraram um benefício na sobrevivência global para MCP.^{95, 96, 102, 103} Como estes estudos são retrospectivos, podem conter viéses, conhecidos e desconhecidos, que poderão explicar o benefício de sobrevivência relatado, e por isso, devem ser interpretados cuidadosamente.

Um estudo de coorte retrospectivo comparou 385 doentes com cancro da mama e história familiar positiva que foram submetidas a MCP com 385 doentes submetidas só a mastectomia unilateral. Boughey et al.⁹⁵ relataram uma diminuição de 95% da incidência de cancro da mama contralateral durante um seguimento médio de 17,1 anos no grupo MCP, em comparação com doentes similares em idade e estadió não submetidas a MCP. Foi também demonstrada uma melhoria absoluta na sobrevivência livre de doença e um aumento de 9% na sobrevivência global nas mulheres submetidas a MCP, após ajuste de 11 variáveis.

Numa análise recente da sobrevivência, utilizando a base de dados SEER, Bedrosian et al.¹⁰¹ concluíram que a MCP está associada a uma pequena melhoria (4,8%) nas taxas de sobrevivência a 5 anos específicas por cancro da mama, após ajustar 8 potenciais confundidores, em mulheres com menos de 50 anos, com cancro da mama em estadió inicial (I ou II) com recetor estrogénio negativo.

No entanto, a melhoria na sobrevivência global associada à MCP nestes estudos paradoxalmente excede a incidência cumulativa de cancro da mama contralateral, sugerindo que essa melhoria não é atribuível apenas à redução do CMC. Assim, é provável que o benefício de sobrevivência aparente, seja devido ao viés de seleção. As doentes que são submetidas a MCP frequentemente são mais saudáveis, têm uma doença menos agressiva com melhor prognóstico e maior sobrevivência do que as que não são submetidas à MCP.

Um estudo recente com dados da SEER, demonstrou uma maior associação entre a MCP e a redução da mortalidade sem ser por cancro, do que com a redução na mortalidade

específica por cancro ou global. Isto sugere que as reduções de mortalidade relatadas podem ser atribuídas, pelo menos em parte, a um viés de seleção.¹⁰⁴

Uma meta-análise Cochrane⁹⁴ de 2010, com 8 estudos, que incluiu 1.708 mulheres submetidas a MCP, concluiu que não existe diferença na sobrevivência específica e global em mulheres que são submetidas a MCP e os autores referem que há um viés de seleção nos estudos que demonstram um aumento da sobrevivência.

Para doentes com risco maior de cancro da mama contralateral, como portadores BCRA, a MCP parece estar associada a maior benefício na sobrevivência de acordo com alguns estudos^{105, 106}, enquanto outra meta-análise mais recente não o demonstrou.¹⁰⁷

O potencial benefício da MCP existirá em mulheres com maior risco de CMC, melhor prognóstico do cancro índice e baixa mortalidade por outras causas.

SATISFAÇÃO E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA, IMAGEM CORPORAL E SEXUALIDADE

Os resultados dos estudos sugerem que a maioria das mulheres que são submetidas a mastectomia bilateral profilática estão satisfeitas com os resultados após o procedimento, bem como com a decisão de o ter realizado.¹⁰⁸⁻¹¹²

Entre a minoria das mulheres que estavam insatisfeitas com a decisão, as complicações associadas à reconstrução e o aconselhamento médico como principal razão para a escolha de mastectomia profilática, foram citados como as duas principais razões de insatisfação.¹¹³

Vários estudos mostraram um impacto positivo no bem-estar psicológico após o procedimento, sendo que o maior benefício psicológico está relacionado com redução da ansiedade e preocupações com o desenvolvimento de cancro da mama.¹¹²⁻¹¹⁵ No entanto, é de salientar, que um estudo sugeriu que uma alta proporção de mulheres demonstrou preocupação persistente com o cancro da mama após MBP.¹¹⁰

Efeitos negativos na imagem corporal são comuns entre as mulheres que são submetidas a mastectomia profilática. Gopie et al.¹¹⁵ observaram que a imagem corporal diminuiu significativamente aos 6 meses após a MBP. Brandberg et al.¹¹⁴ relataram que 1 ano após a MBP, quase 50% das mulheres apresentaram diminuição da autoestima, sentiam-se menos atraentes fisicamente e estavam insatisfeitas com a aparência do seu corpo.

O bem-estar sexual e a função somatossensorial são domínios também afetados negativamente após a MBP.^{112, 113, 115, 116} Gahm et al. relataram que após reconstrução mamária, a maioria das mulheres experimentam algum grau de diminuição de sensibilidade e desconforto nas mamas reconstruídas, o que pode afetar a sexualidade. Apesar disso, os sentimentos de arrependimento foram quase inexistentes entre estas mulheres.^{113, 116, 117}

A maioria dos estudos demonstraram uma elevada satisfação a longo prazo com a decisão de MCP, entre as doentes submetidas ao procedimento. As taxas de satisfação variam entre 80-97%, e uma percentagem muito semelhante de mulheres teria tomado a mesma decisão.¹¹⁸⁻¹²³

Num estudo com 237 pacientes que foram submetidas a mastectomia unilateral ou mastectomia bilateral, a satisfação foi significativamente maior nas mulheres que optaram por MCP comparativamente às que optaram por mastectomia unilateral. Das doentes submetidas a mastectomia unilateral, 22% não tomariam a mesma decisão se pudessem escolher novamente; destas, 67% afirmaram que preferiam, em retrospectiva, a realização de MCP.¹¹⁹

A diminuição da satisfação com a MCP foi associada com o tipo de reconstrução, complicações, tipo de mastectomia e stress geral. Uma pesquisa recente também mostrou que quase 40% das mulheres que realizaram reconstrução tiveram pelo menos uma reintervenção não planeada. A reintervenção foi associada a menor satisfação com MCP, menor probabilidade de aceitar nova reconstrução e menor probabilidade de escolher novamente MCP, se tivessem oportunidade.¹¹⁸

Koslow et al.¹²⁴ e Hawang et al.¹²⁵ compararam mulheres que foram submetidas a MCP com as que foram submetidas a mastectomia unilateral. Descobriram que as mulheres que foram submetidas a MCP relataram maior satisfação com as mamas do que aquelas que foram submetidas a mastectomia unilateral, mas não noutros domínios da qualidade de vida.

Num estudo prospetivo de 60 mulheres com cancro da mama que tinham sido submetidas a MCP, as medidas de qualidade de vida relacionadas com a saúde dessas mulheres foram comparáveis às mulheres na população geral. Dois anos após a cirurgia, não foram encontradas diferenças significativas na ansiedade, depressão ou sexualidade. Apesar disso, 50% relataram pelo menos um problema na imagem corporal no pós-operatório.¹²⁶

Apesar da maioria das mulheres relatar uma elevada satisfação global com a decisão, alterações adversas na imagem corporal e diminuição da feminilidade, sexualidade e autoestima, foram documentadas após MCP, em 23-42% das mulheres.^{120, 123}

Estes dados sugerem que é extremamente importante informar as doentes do risco de efeitos adversos indesejáveis, que têm que ser considerados no processo de tomada de decisão partilhado. Sistemas de apoio para mulheres antes da cirurgia são recomendados para a gestão do potencial sofrimento emocional relacionado com a decisão de mastectomia profilática, sendo que este pode ter um impacto negativo nos *outcomes*.¹¹⁵ No entanto, a maioria das mulheres demonstrou uma alta satisfação com a decisão e afirmam que a tomariam novamente, sugerindo que a redução do stress psicológico pela redução do risco se sobrepõem aos efeitos adversos.

COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA

A cirurgia profilática é um procedimento irreversível e não é desprovida de riscos em termos de morbilidade cirúrgica, seja com ou sem reconstrução, com possíveis complicações pós-operatórias. Estudos que incluíram informações sobre complicações cirúrgicas e danos físicos após a mastectomia profilática relataram seromas, infeções pós-operatórias, hematomas, necrose de retalhos e falha na reconstrução, assim como dor, formigueiros, rigidez mamária e edema.^{113, 114} Um estudo que avaliou os efeitos físicos da mastectomia redutora de risco e da reconstrução mamária imediata em 59 mulheres de alto risco, demonstrou que 11 pacientes tiveram infeções pós-operatórias e 3 delas necessitaram de remoção do implante, 4 relataram hematomas, 2 necessitaram de revisões de necrose dos retalhos e 35 necessitaram de procedimentos corretivos. E ainda, 48 relataram dor e desconforto pós-mastectomia. Destas, 5 necessitaram de medicação para dor ocasional e 12 relataram que a dor afetou sua vida diária.

Em relação à MCP, mesmo sem reconstrução o procedimento é mais prolongado e pode exigir um tempo de internamento maior do que a mastectomia unilateral. Estudos mostraram que as taxas de complicações pós-operatórias foram quase o dobro, em pacientes que foram submetidas à mastectomia bilateral, comparativamente às que realizaram cirurgia unilateral.^{127,128}

Um estudo com 600 doentes submetidas a mastectomia unilateral versus MCP mostrou que a taxa global de complicações em doentes submetidas a MCP foi de 41,6%, sendo a complicação mais comum a infeção (21,1%), e a seguinte (17,3%) a remoção do expensor ou do implante, uma complicação major que necessita de reintervenção.¹²⁹

Deverá ser também considerada a presença de comorbilidades que podem aumentar a probabilidade de complicações (como doença cardíaca ou pulmonar significativa, obesidade, diabetes, tabagismo, uso de esteróides ou anticoagulação crônica) quando ponderados os riscos e benefícios.¹³⁰

Em doentes que receberam reconstrução imediata ou tardia, o tempo de internamento hospitalar é mais longo do que para uma mastectomia simples, mas varia dependendo do tipo de reconstrução realizada. Dados, no Reino Unido, mostram que a permanência hospitalar é de 2 a 5 dias para uma mastectomia simples ou reconstrução com implante, e de 9 a 11 dias para a reconstrução com retalhos autólogos.¹³¹

As taxas gerais de perda do retalho são baixas no Reino Unido com apenas 0,2% dos retalhos pediculados a falharem no pós-operatório imediato. A dor severa no pós-operatório imediato pode afetar 16% a 21% das doentes com reconstrução.¹³¹

As complicações cirúrgicas podem atrasar o início de terapêutica adjuvante ou desencorajar as doentes a aceitar terapêuticas recomendadas, como a radioterapia. Um estudo demonstrou que as mulheres submetidas a MCP tiveram mais atrasos na terapêutica adjuvante do que as que foram submetidas a mastectomia unilateral, independentemente da reconstrução.¹³²

O aumento da taxa de complicações associadas à realização de mastectomia profilática contralateral e os potenciais atrasos associados à terapêutica adjuvante devem ser discutidos com as doentes.

ALTERNATIVAS À MASTECTOMIA PROFILÁTICA

Modificações do estilo de vida, tal como exercício físico regular, dieta pobre em gorduras e diminuição do consumo de álcool têm sido apontadas na prevenção do cancro da mama, no entanto, a sua associação com uma diminuição do risco de cancro da mama não é clara.¹³³⁻¹³⁵

Vigilância apertada com exame clínico da mama, mamografia e ressonância magnética (RM) podem detetar cancro em estadios iniciais. A existência de métodos de rastreio eficazes é essencial para as mulheres de alto risco, e que deve ser considerada na altura da discussão de possíveis estratégias. É recomendado a realização de exame clínico mamário a cada 6-12 meses a partir dos 25 anos ou 10 anos antes do diagnóstico familiar mais precoce

e rastreio anual radiográfico para mulheres de alto risco.¹³⁶ RM é preferível dos 25-29 anos, devido à densidade elevada nestas idades e à evidência de aumento do risco de cancro da mama em mulheres expostas a mamografia antes dos 30 anos.¹³⁷ Após os 30 anos é recomendado o rastreio com mamografia e RM anuais, alternando cada 6 meses.¹³⁶ A ressonância magnética está estabelecida como o método mais sensível para populações de alto risco.¹³⁸ Existem também potenciais efeitos adversos do rastreio intensivo em mulheres com risco aumentado, como resultados falsos positivos, exames desnecessários, desconforto e aumento da ansiedade. Enquanto os falsos positivos e biópsias desnecessárias são maiores com a RM do que com a mamografia, as taxas de desconforto, dor e ansiedade não diferem significativamente entre a RM, mamografia e exame clínico.¹³⁹

A quimioprofilaxia com agentes redutores do risco deve também ser considerada na tomada de decisão. Os efeitos do tamoxifeno na prevenção do cancro da mama foram avaliados pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Os resultados sugeriram uma redução de 50% no risco de cancro da mama RE positivo em 19.747 mulheres que tinham pelo menos 35 anos de idade ou que se encontravam na pós-menopausa. No entanto, o tamoxifeno não reduziu o risco de cancro da mama entre portadores de mutações no BRCA1. Isso provavelmente reflete a menor prevalência (10–24%) de cancro da mama RE positivo em portadores de mutação BRCA1; enquanto 65-79% dos cancros em portadores da mutação BRCA2 são RE positivos.¹⁴⁰

Estima-se que o raloxifeno apresente 76% da eficácia do tamoxifeno na redução do risco de cancro da mama invasivo RE positivo, mas com riscos significativamente menores de eventos tromboembólicos e carcinoma do endométrio.^{141, 142} Esses estudos levaram ao licenciamento de ambos os medicamentos pela Food and Drug Administration dos EUA para a prevenção do cancro da mama em mulheres de alto risco. Os inibidores de aromatase podem reduzir o risco de cancro da mama contralateral tanto ou mais que o tamoxifeno. O estudo The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination demonstrou que o anastrozol foi superior ao tamoxifeno na prevenção do cancro da mama contralateral na pós-menopausa.¹⁴³

Para além de reduzir o risco de cancro de ovário, a salpingo-ooforectomia bilateral profilática também reduz o risco de cancro da mama em portadoras da mutação BCRA1/2, em aproximadamente 50%.^{144, 145} Foi relatada uma redução de 57% na mortalidade global associada a salpingo-ooforectomia profilática.¹⁴⁶ Efeitos adversos incluem sintomas de menopausa precoce e complicações cirúrgicas.¹³⁹ O efeito protetor contra o cancro da mama provavelmente só ocorre se a cirurgia for realizada antes da menopausa.¹⁴⁷ A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda a realização de salpingo-ooforectomia profilática em todas as portadoras de mutação BCRA1/2 após terem filhos, entre

os 35 e 40 anos. No entanto, num estudo recente prospetivo, a ooforectomia pré-menopausa foi associada a prevenção de cancro da mama pré-menopausico (antes dos 50 anos) em portadores da mutação BCRA2 mas não em BCRA1.¹⁴⁸

CONCLUSÃO

Com a crescente consciencialização e percepção social do risco, cada vez mais mulheres de alto risco com e sem cancro da mama, procuram aconselhamento. O aconselhamento é complexo e seleccionar a estratégia de redução do risco não é uma tarefa fácil. A mastectomia profilática permanece um desafio médico já que não existe um limite de risco acima do qual tem indicação clara. Os médicos devem ser capazes de fornecer informações baseadas na evidência e providenciar uma estimativa individual do risco a curto e longo prazo, para que as doentes possam tomar uma decisão consciente e informada. Vários fatores de risco contribuem para o desenvolvimento de cancro da mama, e vários modelos estatísticos têm sido criados na tentativa de facilitar uma estimativa individual do risco.

A MBP reduz o risco de cancro da mama em aproximadamente 90%. No entanto, existem controvérsias quanto ao benefício na sobrevivência, enquanto alguns estudos referem um benefício na mortalidade específica por cancro da mama em mulheres de alto risco, outros não relatam qualquer benefício na mortalidade específica ou global, talvez devido a curtos períodos de seguimento. É provável que confira vantagem na sobrevivência quando realizada em mulheres de alto risco e em idade jovem. Em relação à MCP foi demonstrado que reduz o risco de cancro da mama em cerca de 95%. No entanto, muitas vezes o risco de metástases é maior que o risco de CMC, e terapêuticas hormonais adjuvantes, atualmente utilizadas, diminuem o risco de CMC. Não parece estar associada a benefício na sobrevivência, apesar de, em mulheres com alto risco de CMC, melhor prognóstico do cancro índice e baixa mortalidade por outras causas, poderá existir algum potencial benefício.

A mortalidade não é o único fator que importa para as mulheres, e a maioria encontra-se satisfeita com a sua decisão. No entanto, a cirurgia redutora de risco pode ter impacto negativo na imagem corporal, autoestima e sexualidade.

Complicações cirúrgicas ocorrem frequentemente, e cirurgias com reconstruções, com tecidos autólogos ou próteses, aumentam os riscos.

Alternativas à cirurgia incluem alterações do estilo de vida, vigilância, quimioprofilaxia e salpingo-ooforectomia profilática. Devem ser consideradas no processo de decisão, assim como os seus riscos e benefícios.

O processo de decisão deve ser partilhado pelo médico e doente que está a considerar a mastectomia profilática. Nesse processo, a doente expressa as suas preocupações e

prioridades, e o médico fornece informações clínicas necessárias para que possa ser tomada uma decisão informada. Deve ser incluída uma discussão completa sobre eficácia e impacto na redução do risco e na sobrevivência, potenciais complicações, aspetos psicossociais, da qualidade de vida e opções alternativas, bem como os riscos e benefícios de cada uma. A decisão deve ser individualizada e as expectativas, objetivos e preferências das mulheres devem ser também incluídos. Assim, a decisão final deve ser um balanço de riscos, benefícios e preferências da doente.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5).
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(1):7-30.
3. Nichols HB, Berrington de Gonzalez A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(12):1564-9.
4. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(33):5203-9.
5. McGuire KP, Santillan AA, Kaur P, Meade T, Parbhoo J, Mathias M, et al. Are mastectomies on the rise? A 13-year trend analysis of the selection of mastectomy versus breast conservation therapy in 5865 patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2682-90.
6. Guth U, Myrick ME, Viehl CT, Weber WP, Lardi AM, Schmid SM. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy - a trend made in USA? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(4):296-301.
7. McLaughlin CC, Lillquist PP, Edge SB. Surveillance of prophylactic mastectomy: trends in use from 1995 through 2005. *Cancer*. 2009;115(23):5404-12.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(1):5-29.
9. J Murff H, Byrne D, Syngal S. *Cancer Risk Assessment: Quality and Impact of the Family History Interview* 2004. 239-45 p.
10. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *Jama*. 2004;292(12):1480-9.
11. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 1990;15(2):63-71.
12. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997;71(5):800-9.
13. Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18(10):1305-20.
14. Domchek SM, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Oncogene*. 2006;25(43):5825-31.
15. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science (New York, NY)*. 1994;266(5182):66-71.
16. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-92.
17. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*. 1998;62(3):676-89.
18. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *American journal of human genetics*. 2003;72(5):1117-30.
19. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science (New York, NY)*. 2003;302(5645):643-6.

20. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, Zehnbauser B, Rausch G, Shelton B, et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer research*. 1992;52(10):2984-6.
21. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes & cancer*. 2011;2(4):475-84.
22. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(2):400-7.
23. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Journal of medical genetics*. 2013;50(4):255-63.
24. Berx G, Staes K, van Hengel J, Molemans F, Bussemakers MJ, van Bokhoven A, et al. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). *Genomics*. 1995;26(2):281-9.
25. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(10):3209-15.
26. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, Wiyrick S, Kaurah P, Senz J, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Familial cancer*. 2008;7(1):73-82.
27. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(6):1258-64; author reply 65.
28. Weischer M, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Axelsson CK, Nordestgaard BG. Increased risk of breast cancer associated with CHEK2*1100delC. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(1):57-63.
29. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift C, van Nieuwpoort FA, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(21):7151-7.
30. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(23):2243-57.
31. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nature genetics*. 2002;31(1):33-6.
32. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, Peters J, Stopfer J, Grumet SC, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of genetic counseling*. 2004;13(2):83-114.
33. Berliner JL, Fay AM. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling*. 2007;16(3):241-60.
34. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *The New England journal of medicine*. 2008;359(20):2143-53.
35. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *Jama*. 1993;270(3):338-43.
36. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. *The Utah Population Database*. *Jama*. 1993;270(13):1563-8.
37. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(3):1097-104.
38. Li CI, Beaber EF, Tang MT, Porter PL, Daling JR, Malone KE. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137(2):579-87.

39. Li CI, Malone KE, Daling JR, Potter JD, Bernstein L, Marchbanks PA, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *American journal of epidemiology*. 2008;167(2):230-9.
40. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* (London, England). 2003;362(9382):419-27.
41. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2006;8(5):538-54.
42. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA oncology*. 2015;1(3):296-305.
43. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71(4):1258-65.
44. Cuzick J. Assessing risk for breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2008;10(4):S13.
45. Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, Sharko J, Belli AK, Kim EM, et al. The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. *Breast cancer research and treatment*. 2012;136(3):627-33.
46. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Friedman DN, et al. Breast Cancer After Chest Radiation Therapy for Childhood Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(21):2217-23.
47. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(19):1428-37.
48. Boyd NF. Mammographic density and risk of breast cancer. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Meeting*. 2013.
49. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;356(3):227-36.
50. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2005;6(10):798-808.
51. Chiu SY, Duffy S, Yen AM, Tabar L, Smith RA, Chen HH. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(5):1219-28.
52. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(16):1218-26.
53. Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer*. 2014;135(12):2887-99.
54. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Jama*. 2006;296(2):193-201.
55. Han D, Nie J, Bonner MR, McCann SE, Muti P, Trevisan M, et al. Lifetime adult weight gain, central adiposity, and the risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the Western New York exposures and breast cancer study. *Int J Cancer*. 2006;119(12):2931-7.
56. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British journal of cancer*. 2002;87(11):1234-45.

57. Adami HO, Bergstrom R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer*. 1985;55(3):643-7.
58. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(4):1038-45.
59. Storm HH, Jensen OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *British journal of cancer*. 1986;54(3):483-92.
60. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9472):1687-717.
61. Cao JQ, Truong PT, Olivetto IA, Olson R, Coulombe G, Keyes M, et al. Should women younger than 40 years of age with invasive breast cancer have a mastectomy? 15-year outcomes in a population-based cohort. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;90(3):509-17.
62. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(12):2328-35.
63. Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research*. 2012;14(6):R156.
64. Saltzman BS, Malone KE, McDougall JA, Daling JR, Li CI. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2-neu expression in first primary breast cancers and risk of second primary contralateral breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(3):849-55.
65. Bouchardy C, Benhamou S, Fioretta G, Verkooijen HM, Chappuis PO, Neyroud-Caspar I, et al. Risk of second breast cancer according to estrogen receptor status and family history. *Breast cancer research and treatment*. 2011;127(1):233-41.
66. Kurian AW, McClure LA, John EM, Horn-Ross PL, Ford JM, Clarke CA. Second primary breast cancer occurrence according to hormone receptor status. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(15):1058-65.
67. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, et al. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2466-73.
68. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(24):1879-86.
69. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(8):600-7.
70. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(18):1541-8.
71. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(5):334-5.
72. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(5):358-66.
73. Pankratz VS, Hartmann LC, Degnim AC, Vierkant RA, Ghosh K, Vachon CM, et al. Assessment of the accuracy of the Gail model in women with atypical hyperplasia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5374-9.

74. Gail MH, Costantino JP, Pee D, Bondy M, Newman L, Selvan M, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(23):1782-92.
75. Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, Anderson GL, Li H, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in Asian and Pacific Islander American women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(12):951-61.
76. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *American journal of human genetics*. 1991;48(2):232-42.
77. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast cancer research and treatment*. 1993;28(2):115-20.
78. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(7):2417-25.
79. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer–susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;62(1):145-58.
80. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British journal of cancer*. 2004;91(8):1580-90.
81. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23(7):1111-30.
82. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 2010;304(9):967-75.
83. Evans DG, Baildam AD, Anderson E, Brain A, Shenton A, Vasen HF, et al. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *Journal of medical genetics*. 2009;46(4):254-8.
84. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3335-44.
85. Skytte AB, Cruger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brondum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clinical genetics*. 2011;79(5):431-7.
86. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, Peeters MJ, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Annals of surgery*. 2010;251(3):488-92.
87. Arver B, Isaksson K, Atterhem H, Baan A, Bergkvist L, Brandberg Y, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey. *Annals of surgery*. 2011;253(6):1147-54.
88. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(8):2029-35.
89. Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, Ross GL, Clayton R, Lalloo F, et al. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast cancer research and treatment*. 2013;142(3):611-8.
90. Manning AT, Wood C, Eaton A, Stempel M, Capko D, Pusic A, et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *The British journal of surgery*. 2015;102(11):1354-9.
91. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):37-41.

92. Yao K, Liederbach E, Tang R, Lei L, Czechura T, Sisco M, et al. Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):370-6.
93. Reynolds C, Davidson JA, Lindor NM, Glazebrook KN, Jakub JW, Degnim AC, et al. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3102-9.
94. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(11):Cd002748.
95. Boughey JC, Hoskin TL, Degnim AC, Sellers TA, Johnson JL, Kasner MJ, et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(10):2702-9.
96. Brewster AM, Bedrosian I, Parker PA, Dong W, Peterson SK, Cantor SB, et al. Association between contralateral prophylactic mastectomy and breast cancer outcomes by hormone receptor status. *Cancer*. 2012;118(22):5637-43.
97. Chung A, Huynh K, Lawrence C, Sim MS, Giuliano A. Comparison of patient characteristics and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy and unilateral total mastectomy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2600-6.
98. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g226.
99. Kiely BE, Jenkins MA, McKinley JM, Friedlander ML, Weideman P, Milne RL, et al. Contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and other high-risk women in the Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab). *Breast cancer research and treatment*. 2010;120(3):715-23.
100. King TA, Sakr R, Patil S, Gurevich I, Stempel M, Sampson M, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2158-64.
101. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(6):401-9.
102. Kruper L, Kauffmann RM, Smith DD, Nelson RA. Survival analysis of contralateral prophylactic mastectomy: a question of selection bias. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3448-56.
103. Yao K, Winchester DJ, Czechura T, Huo D. Contralateral prophylactic mastectomy and survival: report from the National Cancer Data Base, 1998-2002. *Breast cancer research and treatment*. 2013;142(3):465-76.
104. Jatoi I, Parsons HM. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias. *Breast cancer research and treatment*. 2014;148(2):389-96.
105. Evans DG, Ingham SL, Baildam A, Ross GL, Lalloo F, Buchan I, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2013;140(1):135-42.
106. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collee JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(3):668-77.
107. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 2014;260(6):1000-10.
108. Altschuler A, Nekhlyudov L, Rolnick SJ, Greene SM, Elmore JG, West CN, et al. Positive, negative, and disparate--women's differing long-term psychosocial experiences of bilateral or contralateral prophylactic mastectomy. *The breast journal*. 2008;14(1):25-32.
109. Gahm J, Jurell G, Edsander-Nord Å, Wickman M. Patient satisfaction with aesthetic outcome after bilateral prophylactic mastectomy and immediate reconstruction with implants. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 63(2):332-8.

110. Geiger AM, Nekhlyudov L, Herrinton LJ, Rolnick SJ, Greene SM, West CN, et al. Quality of life after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):686-94.
111. Spear SL, Schwarz KA, Venturi ML, Barbosa T, Al-Attar A. Prophylactic mastectomy and reconstruction: clinical outcomes and patient satisfaction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;122(1):1-9.
112. Hallowell N, Baylock B, Heiniger L, Butow PN, Patel D, Meiser B, et al. Looking different, feeling different: women's reactions to risk-reducing breast and ovarian surgery. *Familial cancer*. 2012;11(2):215-24.
113. Gahm J, Wickman M, Brandberg Y. Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer--prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2010;19(6):462-9.
114. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, Jurell G, Liljegren A, Lindblom A, et al. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3943-9.
115. Gopie JP, Mureau MA, Seynaeve C, Ter Kuile MM, Menke-Pluymers MB, Timman R, et al. Body image issues after bilateral prophylactic mastectomy with breast reconstruction in healthy women at risk for hereditary breast cancer. *Familial cancer*. 2013;12(3):479-87.
116. Gahm J, Jurell G, Wickman M, Hansson P. Sensitivity after bilateral prophylactic mastectomy and immediate reconstruction. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 2007;41(4):178-83.
117. Gahm J, Hansson P, Brandberg Y, Wickman M. Breast sensibility after bilateral risk-reducing mastectomy and immediate breast reconstruction: A prospective study. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2013;66(11):1521-7.
118. Boughey JC, Hoskin TL, Hartmann LC, Johnson JL, Jacobson SR, Degnim AC, et al. Impact of reconstruction and reoperation on long-term patient-reported satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):401-8.
119. Han E, Johnson N, Glissmeyer M, Wagie T, Carey B, DelaMelena T, et al. Increasing incidence of bilateral mastectomies: the patient perspective. *American journal of surgery*. 2011;201(5):615-8.
120. Rosenberg SM, Tracy MS, Meyer ME, Sepucha K, Gelber S, Hirshfield-Bartek J, et al. Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: a cross-sectional survey. *Annals of internal medicine*. 2013;159(6):373-81.
121. Soran A, Ibrahim A, Kanbour M, McGuire K, Balci FL, Polat AK, et al. Decision making and factors influencing long-term satisfaction with prophylactic mastectomy in women with breast cancer. *American journal of clinical oncology*. 2015;38(2):179-83.
122. Rosenberg SM, Sepucha K, Ruddy KJ, Tamimi RM, Gelber S, Meyer ME, et al. Local Therapy Decision-Making and Contralateral Prophylactic Mastectomy in Young Women with Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3809-15.
123. Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, Degnim AC, Johnson JL, Boughey JC. Contralateral prophylactic mastectomy: long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3110-6.
124. Koslow S, Pharmer LA, Scott AM, Stempel M, Morrow M, Pusic AL, et al. Long-term patient-reported satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy and implant reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3422-9.
125. Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, Samsa G, Abernethy AP, Hyslop T, et al. Patient-Reported Outcomes After Choice for Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(13):1518-27.
126. Unukovych D, Sandelin K, Liljegren A, Arver B, Wickman M, Johansson H, et al. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a family history: A

prospective 2-years follow-up study of health related quality of life, sexuality and body image. *European Journal of Cancer*. 2012;48(17):3150-6.

127. Osman F, Saleh F, Jackson TD, Corrigan MA, Cil T. Increased postoperative complications in bilateral mastectomy patients compared to unilateral mastectomy: an analysis of the NSQIP database. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(10):3212-7.

128. Silva AK, Lapin B, Yao KA, Song DH, Sisco M. The Effect of Contralateral Prophylactic Mastectomy on Perioperative Complications in Women Undergoing Immediate Breast Reconstruction: A NSQIP Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3474-80.

129. Miller ME, Czechura T, Martz B, Hall ME, Pesce C, Jaskowiak N, et al. Operative Risks Associated with Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Single Institution Experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(13):4113-20.

130. Miller ME, Czechura T, Martz B, Hall ME, Pesce C, Jaskowiak N, et al. Operative risks associated with contralateral prophylactic mastectomy: a single institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4113-20.

131. Jeevan R, Cromwell DA, Browne JP, Caddy CM, Pereira J, Sheppard C, et al. Findings of a national comparative audit of mastectomy and breast reconstruction surgery in England. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2014;67(10):1333-44.

132. Sharpe SM, Liederbach E, Czechura T, Pesce C, Winchester DJ, Yao K. Impact of bilateral versus unilateral mastectomy on short term outcomes and adjuvant therapy, 2003-2010: a report from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2920-7.

133. Chlebowski RT. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22 Suppl 2:S30-7.

134. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, et al. Physical Activity and Breast Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007;16(1):36-42.

135. Romieu I, Scoccianti C, Chajes V, de Batlle J, Biessy C, Dossus L, et al. Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. 2015;137(8):1921-30.

136. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, Berry M, Buys SS, Crawford B, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016;14(2):153-62.

137. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Nogues C, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e5660.

138. Chiarelli AM, Prummel MV, Muradali D, Majpruz V, Horgan M, Carroll JC, et al. Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the ontario high risk breast screening program. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(21):2224-30.

139. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Annals of internal medicine*. 2014;160(4):255-66.

140. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *Jama*. 2001;286(18):2251-6.

141. Vogel VG. Raloxifene: a selective estrogen receptor modulator for reducing the risk of invasive breast cancer in postmenopausal women. *Women's health (London, England)*. 2007;3(2):139-53.

142. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2010;3(6):696-706.

143. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* (London, England). 2005;365(9453):60-2.
144. Finkelstein BS, Rubinstein WS, Friedman S, Friebe TM, Dubitsky S, Schonberger NS, et al. Breast and ovarian cancer risk and risk reduction in Jewish BRCA1/2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(12):1321-8.
145. Kauff ND, Domchek SM, Friebe TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1331-7.
146. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(15):3971-81.
147. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(5):436-46.
148. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(1).